

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
Direktor Professor Dr. Thomsen

**Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium
bei Nichtschwangeren nach fortlaufender
hoher Progesterongabe.**



Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

vorgelegt von
HANS KOSSMANN

aus Bingen/Rhein

März 1963


Dekan Prof. Dr. Wagner

Referent: Privatdozent Dr. Stark

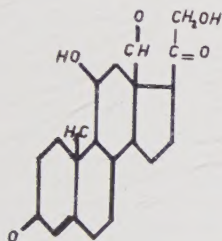
Korreferent: Prof. Dr. Thomsen

Promotion: 24. Juni 1963

Die Nebenniere als Bildungs- und Speicherungsstätte der hochaktiven Mineralocorticoide ist in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt des Elektrolythaushaltes gerückt.

Bereits 1855 gab Thomas Addison eine Schrift über Nebennierenerkrankungen heraus. Lange Zeit später, 1927, beschrieben Baumann und Kurland die Bedeutung der Nebennieren im Elektrolytstoffwechsel. Noch lange vor einer Isolierung fand man auf Grund anatomisch-morphologisch und physiologisch-funktioneller Untersuchungen ein eigenes Hormon der Nebennierenrinde. Reichstein gelang, es aus Nebennierenextrakten das sogenannte Desoxycorticosteron zu isolieren, dem man natriumretinierende Wirkung nachsagte. Wintersteiner und Pfiffner entdeckten im Jahre 1935, daß die sogenannte amorphe Fraktion der Nebennierenrindenextrakte stark natriumretinierende Eigenschaften zeigte. Im Jahre 1952 entwickelten Grundy und Simpson aus Rindernebennierenextrakt ein hochwirksames Mineralocorticoid, das zuerst Elektrokortin, später, aus chemischen Gründen, Aldosteron genannt wurde (Übersichtsarbeit bei Koczorek 32, 33).

In den kommenden Jahren trugen Grundy und Simpson, sowie Neher und Wettstein und Reichstein und Mitarbeiter zur Aufklärung der Strukturformel und der ersten schwierigen Totalsynthese bei. Später wurden noch mehr Totalsynthesen entdeckt.



Aldosteron

(18-Aldocorticosteron)

Abb. 1 a

Bald stellte es sich heraus, daß Aldosteron mit dem 1950 von Deming und Luetscher im Urin Ödemkranker gefundenen natriumretinierenden Faktor identisch war (Übersichtsarbeiten bei Koczorek, Groß und Sarré 20, 32, 33, 62).

Während Cortison und Hydrocortison in der Zona reticularis und fasciculata der Nebennierenrinde gebildet werden, entsteht Aldosteron in der Zona glomerulosa (64, 73). Davis und Farrell fanden bei ihren Versuchen (10), daß sich aus markiertem Progesteron bedeutend mehr Aldosteron gewinnen ließ, als aus Desoxycorticosteron und Corticosteron und kamen zu dem Ergebnis, daß Progesteron eine Vorstufe des Aldosterons sei. Auch andere Verfasser glauben, daß Aldosteron aus Progesteron gebildet wird, was aber noch nicht endgültig geklärt ist (43, 79).

Die normale Sekretion der Nebennieren von Aldosteron beträgt etwa 200 γ /Tag; unter kochsalzreicher Diät bis zu 800 γ /Tag. Die Ausscheidung im Urin schwankt zwischen 1 γ und 10 γ /Tag (19, 44, 55, 63).

Aldosteron ist das wirksamste Mineralocorticoid der Nebennierenrinde. Von den täglich etwa 180 l gebildeten Glomerulofiltrates scheidet die Niere nur 1,5 l als Urin aus. Über 99% dagegen werden in den Nierentubuli rückresorbiert. Die Regulation dieses Mechanismus ist zum Teil hormonell bedingt, am stärksten durch Aldosteron, das am distalen Teil der Tubuli angreift (34, 82). Es hemmt hier an den minereleliminierenden Grenzflächen die Natriurese und fördert die Kaliumausscheidung sowie den Austausch von Wasserstoffionen (67). Während Aldosteron für die

Rückresorption von Natrium verantwortlich ist, wird Wasser in den distalen Tubuli von Adiuretin retiniert, so daß beide ein Reglersystem bilden (33).

Bei Natriumverlusten oder kochsalzarmer Kost wird Aldosteron vermehrt gebildet und ausgeschieden, jedoch erst 1 bis 3 Tage später. So können die Werte nach kochsalzarmer Diät bis zu 40 γ /Tag ansteigen (9, 19, 59, 63, 66).

Wenn auch Aldosteron nicht die primäre Ursache der Ödeme bildet, so spielt es doch im circulus vitiosus der Ödembildung eine entscheidende Rolle.

Während bei Ödemen die Flüssigkeit ins Gewebe abwandert, kommt es zur Schrumpfung des Plasmavolumens. Das durch diesen Reiz vermehrt gebildete Aldosteron versucht durch Erhöhung der renalen Natriumrückresorption osmotisches Material bereitzustellen, das durch Bindung von Wasser die verminderte, intravasculäre Flüssigkeitsmenge wieder zu vermehren sucht (68).

Wie weit die Aldosteronsekretion auf hormonalem Wege durch Hypophysenvorderlappenhormone gesteuert wird, ist heute noch unklar. Besonders die Beeinflussung des A C T H auf die Aldosteronsekretion ist noch sehr umstritten (16, 19, 43, 47, 55, 65). Wolff und Mitarbeiter sowie Groß konnten nach A C T H - Gaben keine Erhöhung der Aldosteronausscheidung feststellen (19, 80). Bei dem 1955 von Conn beschriebenen Syndrom des primären Aldosteronismus ist die Aldosteronausscheidung meist erhöht.

Ein sekundärer Hyperaldosteronismus konnte bei verschiedenen hydropischen Erkrankungen, wie Lebercirrhose, Herzinsuffizienz und Nephrose festgestellt werden (32). So entdeckten verschiedene Verfasser bei Lebercirrhose eine deutliche Erhöhung der Aldosteronsekretion sowie der Ausscheidung des Hormons im Urin. Wolff fand besonders bei dekompensierten Cirrhosen mit Ascites eine tägliche Aldosteronausscheidung im Harn von 10 bis 50 γ , in extremen Fällen von 80 bis 120 γ (80). Auch bei Nephrosen, insbesondere bei Lipoidnephrosen, wurde eine deutliche Steigerung der Aldosteronproduktion gemessen (8, 27, 33, 43, 59, 63). Bei akuten Nephritiden konnte man in dem ödembildenden Stadium eine erhöhte Aldosteronausscheidung feststellen (80). Eine erhöhte Ausscheidung des Hormons fand man ebenfalls bei Herzdekompensation, bei cardialen Ödemen und verschiedenen Herzfehlern (59, 61, 63).

E. N. Gerasimowa (17) konnte bei nach Schweregraden eingeteilten Hypertonien zeigen, daß, je höher der Blutdruck war, um so stärker die Aldosteronproduktion anstieg. Jedoch faßt sie die Aldosteronerhöhung nicht als die Ursache auf, sondern nur als ein Faktor in der Pathogenese der Hypertonie. Weisz und Mitarbeiter sowie Friedmann und Mitarbeiter konnten experimentell bei Ratten durch Gaben von Aldosteron eine renale Hypertonie erzeugen (16, 77).

Während bei malignem Hypertonus die Aldosteronsekretion gesteigert ist, bleibt sie bei benignem Hypertonus allgemein normal (1, 43, 44). Bei chronischer Herzinsuffizienz fand man bei Rechtsinsuffizienz eine erhöhte Aldosteronausscheidung, dagegen bei Insuffizienz des linken Herzens normale Ausscheidung (4, 11, 22, 32, 45). Wolff und Mitarbeiter fanden bei 22 Patienten mit hydropisch kombinierter Rechts-Linksinsuffizienz eine stark erhöhte Aldosteronausscheidung. Nach Ausschwemmung der Ödeme gingen die Werte wieder zur Norm zurück. Bei Herzinfarkt kommt es ebenfalls 4 bis 10 Tage danach zu einer Aldosteronvermehrung, sowie einer verringerten Natriumausscheidung (80).

Für die Regulierung der Aldosteronsekretion gibt es eine Reihe von Befunden, die alle noch nicht sicher geklärt sind. Gauer und Henry (25) nehmen ein Regulationszentrum im linken Vorhof an, Farrell (14) im rechten Vorhof, da bei einer Dehnung des rechten Vorhofs die Aldosteronsekretion abnimmt. Weitere Regler der Aldosteronausscheidung werden im rechten Herzohr, in der Vena cava inferior und im Gebiet der Arteria carotis communis vermutet. Bartter und Mitarbeiter konnten bei Hunden nach 60 Minuten Drosselung beider Carotiden eine gesteigerte Aldosteronsekretion erzeugen (3, 4). Auch Romani nimmt in der A. carotis communis

in der Höhe der Gabelung der A. thyroidea inferior Volumenrezeptoren an, die bei nachlassendem arteriellen Blutvolumen eine Aldosteronausscheidung einleiten und durch Volumenanstieg den Abfall des Aldosteronspiegels bewirken (61, 62). Auch Groß berichtet über eine rasche Zunahme der Aldosteronsekretion bei Drosselung der Vena cava inferior im thorakalen Abschnitt (21). Ferner hat man bei Diabetikern im Praekoma und im Koma deutlich erhöhte Aldosteronwerte gefunden (81).

In der Schwangerschaft wird Aldosteron ebenfalls vermehrt ausgeschieden. Die Werte steigen ab II. Monat bis zur Entbindung kontinuierlich an. Besonders im letzten Trimester kommt es zu stark erhöhten Werten (33, 50, 63, 70, 81). So fand Koczorek vom 4. bis 9. Schwangerschaftsmonat einen Anstieg von 16 bis 100 γ Aldosteron/Tag im Urin (30). Auch Gornall erhielt bei einer normalen Zufuhr von 8 g NaCl/Tag im letzten Schwangerschaftsmonat Aldosteronausscheidungen bis zu 125 γ /Tag (18). Stark hat bei Schwangeren im X. Monat Werte von 20 bis 180 γ /Tag gemessen, so daß man am Ende der Schwangerschaft eine 10- bis 20fach erhöhte Aldosteronausscheidung gegenüber den Nichtschwangeren feststellen konnte (70).

Bei Gestosen dagegen ist die Aldosteronausscheidung im Vergleich zur normalen Schwangerschaft erniedrigt (28, 49, 50, 68, 78). Hier fand Stark Werte im Durchschnitt von 25 γ /Tag, sowie bei Eklampsien Ausscheidungswerte, die denen von Nichtschwangeren gleichkamen (70). Die Ursachen dieser erniedrigten Aldosteronausscheidung bei den Gestosen sind bislang unklar, möglicherweise handelt es sich um eine Hypofunktion der Nebennierenrinde, da Bartholomei und Onnis bei den an Eklampsie verstorbenen Patienten eine verminderte histochemische Aktivität in der Nebennierenrinde gefunden haben (2).

Trotz der ganz erheblichen Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft ist die Exkretion von Natrium praktisch gegenüber den Nichtschwangeren unverändert (Koczorek 30, Stark 70). Bei den Gestosen wird sie zum Teil vermindert (Koczorek 30), zum Teil aber auch unverändert (Stark 70) angegeben.

Die Kaliumausscheidung ist sowohl in der normalen als auch in der pathologischen Schwangerschaft unverändert im Bereich der Norm (30, 49, 70).

Nach der Geburt sinkt die erhöhte Aldosteronausscheidung stetig ab und hat 4 bis 8 Tage post partum die Norm wieder erreicht (30, 70, 80).

Als Ursprungsort der erhöhten Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft käme nicht nur die Nebennierenrinde der Mutter, sondern auch die des Feten und die Placenta in Betracht.

Verschiedene Autoren fanden bei schwangeren Frauen mit einer Addison'schen Erkrankung (5) bzw. nach einer Adrenalectomie (35, 76) normale Ausscheidungswerte für Aldosteron im Urin. Auch Neher und Stark (58) konnten bei der Aufarbeitung von 30 kg Placentalgewebe kein Aldosteron nachweisen. So scheint es sehr unwahrscheinlich, daß Aldosteron während der Schwangerschaft in der Placenta gebildet wird, was auch bereits andere Autoren beschrieben haben (6, 74).

Ebenso fraglich ist nach den Untersuchungen von Muller und Mitarbeitern (54) die fetale Nebennierenrinde für die erhöhte Aldosteronexkretion verantwortlich zu machen, da im 48 Std.-Urin des Neugeborenen nur geringe Mengen von Aldosteron gefunden wurden.

Demnach kommt nur die Nebennierenrinde der Mutter für die in der Schwangerschaft erhöhten Aldosteronwerte in Frage. Dies geschieht einmal durch eine vermehrte Bildungsrate in der Gravidität wie Jones (28), Gornall (18), van de Wiele (78) und Stark (72) auf Grund ihrer Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Aldosteron fanden, sowie durch einen veränderten Abbau des Hormons.

Dies erklärt jedoch noch nicht, welche Reize für die erhöhte Aldosteronbildung verantwortlich zu machen sind.

Zur Zeit wird die von Martin und Mills (50, 53) angegebene Hypothese, daß das in der Schwangerschaft vermehrt gebildete Progesteron für die erhöhte Aldosteronausscheidung verantwortlich zu machen ist, stark diskutiert (18, 30, 37, 38, 49). Diese Hypothese beruht auf den Arbeiten von Landau und Mitarbeitern (39, 40, 41, 48, 69), die nachwiesen, daß unter bestimmten Bedingungen nach hohen Dosen von Progesteron es zu einer vermehrten Natriumausscheidung kommen kann. Da nun während der Schwangerschaft die Progesteron-Produktion in der Placenta mit Fortschreiten derselben laufend ansteigt und an den mütterlichen Organismus weitergegeben wird, soll es, um einem Natriumverlust vorzubeugen, zur vermehrten Aldosteronbildung kommen.

Zur Klärung dieser Frage wurden von Stark (71) Untersuchungen durchgeführt, wo nach einer *einmaligen Gabe* von 200 bis 400 mg Progesteron die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen geprüft wurde. Nur bei 4 von 10 nichtschwangeren Frauen konnte nach dieser einmaligen Injektion eine über die Norm hinausgehende Aldosteronausscheidung mit gleichzeitig vermehrter Natriumexkretion festgestellt werden. Bei den restlichen 6 nichtschwangeren Frauen, als auch bei allen 10 schwangeren Frauen, war kein deutlicher Effekt nach einer einmaligen Progesteron-Injektion zu erkennen.

Landau und Mitarbeiter (42) fanden nach Progesteron in verschiedenen Dosierungen von 50 bis 500 mg in vielen Fällen eine deutliche Natriurese, jedoch bei einigen Frauen war der Effekt nicht deutlich. Die Kaliumausscheidung war in allen Fällen, was auch andere Autoren zeigen konnten, unauffällig (18, 23, 24, 37, 40, 41, 47, 71).

Gornall und Mitarbeiter (18) prüften an nur 3 Fällen mit radioaktiv markiertem Aldosteron gleichzeitig die Sekretionsrate von Aldosteron und Progesteron bei gesunden und Toxikose-Patientinnen und konnten in 2 von 3 Fällen eine Korrelation zwischen der Höhe der Sekretionsrate von Aldosteron und Progesteron finden, wobei die Werte bei den Toxikose-Patientinnen deutlich erniedrigt waren. Zu etwa ähnlichen Ergebnissen kam vande Wiele bei ebenfalls 4 Patientinnen (31, 78).

Da bislang nur an vereinzelten Patienten zu diesem Fragenkomplex Untersuchungen durchgeführt wurden, sollte in dieser Arbeit die Frage geklärt werden, wie ist die Ausscheidung von Aldosteron, sowie Natrium und Kalium nach fortlaufender hoher Zuführung von Progesteron.

Material und Methode

Zur Untersuchung kam der 24-Stunden-Urin von 9 Frauen (zwischen 37 und 66 Jahren), die überwiegend an Karzinom erkrankt waren. Die Patientinnen erhielten während der Versuchszeit eine Standarddiät mit einem bestimmten Kochsalzgehalt 1, 3 bzw. 8 g NaCl/Tag). Der Versuch bestand aus einer 2tägigen Vor- und Nachperiode. Während der Versuchsperiode wurde für die Dauer von 6 bis 10 Tagen 100 mg Progesteron, bzw. in einem Fall 200 mg Progesteron i. v. appliziert. Die Ausscheidung von Aldosteron wurde nach der Methode von Neher und Wettstein (57) bestimmt. Natrium und Kalium flammenphotometrisch (26).

Methode der Aldosteronbestimmung:

Der 24-Stunden-Harn wurde gesammelt und gemessen, wobei nicht mehr als 1000 ml zur Extraktion verwendet wurden. Der Urin wurde auf pH 1,5 angesäuert (Prüfung mit Indikatorpapier) und bei 18° C für 24 Stunden zur Hydrolyse stehen

gelassen. Anschließend Extraktion des Urins im Volumenverhältnis 5 : 1 mit Chloroform 4mal für 20 Minuten. Die 4 Chloroformphasen wurden vereinigt und mit 10%iger NaOH sowie dreimal mit Aqua dest. im Verhältnis Urin : Waschmittel 25 : 1 gewaschen. Die Trocknung geschah mit möglichst wenig wasserfreiem Natriumsulfat. Die völlig klare und filtrierte Lösung wurde dann mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe im Vakuum bei maximal 50° C zur Trockene eingedampft. Der so gewonnene Extrakt wurde in einer Mischung von Methanol-Chloroform (1 : 1) gelöst und papierchromatographisch aufgetrennt.

1. Papierchromatographie (Zaffaroni-System):

Whatmanpapier Nr. 1 wurde mit 30%igem Formamid (gelöst in Aceton) imprägniert. Der gelöste Extrakt wurde mit einer Mikropipette, pro Blatt etwa 10 mg, strichförmig auf einer Breite von 8 bis 10 cm aufgetragen. Auf die am Rande eines jeden Bogens sich befindenden 2 bis 3 cm breiten Teststreifen kam die Testsubstanz (Aldosteron). Als Lösungsmittelsystem wurde formamidgesättigtes Chloroform verwendet. Das erste Chromatogramm lief etwa 2,5 bis 3 Stunden. Danach wurden die Chromatogramme getrocknet und Fotoprints angefertigt. Auf Grund letzterer konnten die jeweiligen Aldosteron- und Cortisonbände sowie Cortisolbände an Hand der mitgelaufenen Testsubstanzen festgestellt werden (siehe Abb. 1).

Die ausgeschnittenen Aldosteron-Cortisonbände wurden mit 20%igem Methanol eluiert und die Lösungen zur Trockene eingedampft. Der so gewonnene Extrakt wurde im zweiten Chromatogramm weiter aufgetrennt.

2. Papierchromatogramm (Bush-C-System):

Die Extrakte wurden in Methanol-Chloroform (1 : 1) gelöst und auf dem Papier (Whatman Nr. 1) aufgetragen. Daneben wurden die Testsubstanzen in entsprechender Verdünnung auf den jeweiligen Streifen ebenfalls aufgetragen. Die Papiere wurden für die Zeit von 5 bis 8 Stunden im Chromatographietank oder -gefäß äquilibriert. Danach laufenlassen der Extrakte mit dem Lösungsmittelsystem aus Toluol-Essigester-Methanol-Wasser (45 : 5 : 25 : 25 v/v). Die Laufzeit der Chromatogramme betrug etwa 5 bis 8 Stunden. Danach Trocknen der Chromatogramme und Auswertung.

Die Auswertung und Charakterisierung des Aldosterons geschah auf Grund des Rf-Wertes, der Blautetrazoliumreaktion und Natronlaugenfluoreszenz (siehe Abb. 2).

Blautetrazoliumreaktion: Durchziehen der Chromatogramme durch eine gesättigte Blautetrazoliumlösung in einer 2-n-Natriumlauge. Die sich bildenden blauen Farbflecken im Extrakt wurden mit den mitgelaufenen Testsubstanzen semiquantitativ ausgewertet.

Natronlaugenfluoreszenz: Die Chromatogramme wurden im Trockenschrank nach der Blautetrazoliumreaktion für 15 bis 20 Minuten auf 90° C erhitzt und die Natronlaugenfluoreszenz unter einem gefilterten UV-Licht (bei 300 bis 370 m μ) ausgewertet.

Der auf Grund der Natronlaugenfluoreszenz und der Blautetrazoliumreaktion gewonnene Wert wurde zur Berechnung des Mittelwertes benutzt. Die Ergebnisse wurden auf den 24-Stunden-Urin umgerechnet. Mit der von uns benutzten Methode betrug die Grenze der Aldosteronausscheidung gesunder Versuchspersonen 10 γ /Tag. Die Fehlerbreite der Methode betrug ca. 20%. Zugesetztes Aldosteron wurde in 70 bis 75% wiedergefunden.

In äquivalenten Mengen wurden im gleichen Urin Natrium und Kalium flammenphotometrisch bestimmt (26).

Die Bestimmung von Natrium und Kalium:

1 ml Urin wurde filtriert und mit Aqua dest. im Verhältnis 1 : 100 verdünnt in ein 100 ml Kölbchen gegeben. Den verdünnten Urin maß man gegen eine Natrium- bzw. Kaliumvergleichslösung im Spektralphotometer. Das Spektralphotometer nach Carl Zeiss (83) besteht aus einem Monochromator, einem Brenngehäuse mit Brenner und einem Drehwechsler. Ein Manometergehäuse mit je einem Manometer und Druckregler für Sauerstoff und Brenngas ist angeschlossen. Zur Stromverstärkung wurde ein Anzeigergerät benutzt. Für die Messung stellte man bei relativ kleiner Spaltbreite (etwa 0,02 mm) zuerst den Nullpunkt und dann die gewünschte Wellenlänge ein, die bei Natrium 589 m μ und bei Kalium 769 m μ beträgt. Danach wurde am Brenner die mit einem Sauerstoff-Wasserstoffgemisch betriebene Flamme entzündet und die Vergleichslösung zerstäubt. Dann geschah die Einstellung des absoluten Nullpunktes und das Öffnen des Spaltes bis der Ausschlag am Anzeigerinstrument annähernd 100 Teile der Durchlaß-Skala betrug. Die genaue Einstellung auf 100 erfolgte mit dem Feinregler.

Nach Prüfung des Wasserwertes (aqua dest.) zerstäubte man nun die zu untersuchenden Probelösungen und las den Ausschlag an der Skala des Monochromators ab. Die Differenz der Ausschläge in Skalenteilen mit der Eichlösung und der Probelösung entsprach der Natrium- bzw. Kalium-Konzentration der gewählten Eichlösung.

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde der Mittelwert $\bar{M}$ sowie die Streuung dieser Mittelwerte $\sigma \bar{M}$ bestimmt.

Die Standardabweichung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{Sx^2 - MSx}{n-1}}$$

wobei Sx der Summe aller Einzelwerte, Sx^2 der Summe der Quadratzahlen aller Einzelwerte, n der Anzahl der Zelle und M der Mittelwerte der Einzelwerte entspricht. Die Streuung des Mittelwertes berechnet sich nach der Formel:

$$\sigma \bar{M} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Die Signifikanz zweier Mittelwerte wurde mit dem t-Test berechnet und ist gegeben, wenn die Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ist (15).

Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle I haben wir neben Alter und Diagnose der Patienten die zugeführte Progesteronmenge sowie die Gesamtzufuhr an Kochsalz pro Tag angegeben. Die überwiegend an Karzinom erkrankten Patientinnen waren alle bettlägerig.

Während 2 unserer Patientinnen eine normale, kochsalzreiche Kost erhielten (> 8 g), bekamen 5 Frauen während der Versuche 3 g NaCl/Tag und 2 weniger als 1 g NaCl/Tag.

Die Tabellen II bis IV geben die Einzelwerte der Aldosteron-Natrium- und Kaliumausscheidung bei den verschiedenen Patientinnen wieder (s. a. Abb. 3 bis 12).

Aldosteronausscheidung:

Von den 9 Patientinnen war nur in 3 Fällen (Pat. I. K., E. H. und E. W.) die Aldosteronausscheidung während der Progesterongaben über den bei gesunden

Frauen gefundenen Maximalwert von 10 γ /Tag erhöht, am 3., 4. bzw. 7. Tag. Die übrigen Fälle zeigten normale Werte. Es muß allerdings betont werden, daß diese erhöhte Ausscheidung nur an einem Tag ist und keine kontinuierliche Zunahme als Ausdruck der zugeführten Progesteronmenge erkennen läßt.

Allgemein gesehen können wir bei allen Fällen bis in die Mitte des Versuches eine geringe Steigerung der Werte feststellen. Sie ist jedoch so minimal, daß sie sich statistisch bei der Streuung der Einzelergebnisse nicht sichern läßt (Abb. 3). Bei 2 Patientinnen (E. B. und M. R.) ernährten wir solange kochsalzarm, bis die Natriumausscheidung auf 20 bzw. 10 mval/Tag abgefallen war, da wir hofften, bei einem natriumverarmten Organismus eine deutliche Aldosteronerhöhung im Urin zu finden. Doch auch hier zeigte sich unter der Progesteronzuführung keine besondere Veränderung der Aldosteronausscheidung.

Natriumausscheidung:

Auch die Natriurese war in den meisten Fällen nach der Progesteron-Applikation uncharakteristisch. Nur in 3 Fällen (Pat. E. H., M. F. und R. M.) konnte man in den ersten Tagen der Progesteroninjektionen gegenüber der Vorperiode eine deutlich vermehrte Natriumausscheidung erkennen.

Kaliumausscheidung:

Ein Effekt auf die Kaliumausscheidung ließ sich nicht bemerken.

Die Berechnung einer Mittelwertskurve aller untersuchten Patientinnen gibt die Abb. 3 wieder. Aus ihr läßt sich entnehmen, daß keine über die bei uns gefundene Normalgrenze hinausgehende Mittelwerte zu erkennen sind. Lediglich glaubt man, eine geringgradige Zunahme zu sehen, die sich aber statistisch nicht sichern läßt.

Diskussion

Auch Laidlaw und Mitarbeiter (37) kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie wir. Bei 6 von ihren untersuchten Fällen waren 2 bei täglichen Gaben von 200 mg Progesteron in der Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium unverändert. Nur 4 Patienten zeigten nach allerdings 20tägiger Gabe von 200 mg Progesteron/Tag eine erhöhte Ausscheidung. Gornall und Mitarbeiter (18), die bei 4 Fällen ebenfalls 200 mg Progesteron am Tage applizierten, fanden auch nur bei 2 Personen eine erhöhte Aldosteronausscheidung. Layne und Mitarbeiter (46) konnten bei 300 mg Progesteron für 20 Tage nur einen leichten Anstieg der Aldosteronwerte von 6 auf 11 γ /Tag feststellen, was der oberen Grenze der Norm entspricht.

Die Ursache, weshalb sich bei einer Versuchsperson die Aldosteronausscheidung auffallend erhöht und bei der anderen nicht, ist noch nicht geklärt.

Vielleicht spielt auch das Alter der Patienten dabei eine Rolle, da Laidlaw seine negativen Werte bei 2 Personen über 60 Jahre beschrieb und auch bei unseren Versuchen überwiegend ältere Frauen zur Verfügung standen. Doch auch die Dauer und die Höhe der gegebenen Dosis können dabei von Wichtigkeit sein. Wegen technischer Schwierigkeiten — Entstehung von Thrombophlebitiden im Bereich der Injektionsstelle — ist es zur Zeit noch nicht möglich, durch Applikation hoher Dosen des körpereigenen Hormons Progesteron den Zustand der Gravidität für längere Zeit zu imitieren.

Die Vermutung, daß die Aldosteronausscheidung in der Schwangerschaft von der jeweiligen Höhe der Progesteronbildung abhängt, gründete sich auch auf die bei Gestosen erniedrigten Pregnandiolwerte im Vergleich zur normalen Gravidität (48, 49, 69).

Da man bei der pathologischen Schwangerschaft ebenfalls eine verminderte Aldosteronausscheidung fand (7, 30, 36, 49, 51, 52, 56, 60, 70, 75), glaubte man hier eine Beziehung zwischen Progesteron und Aldosteron annehmen zu können. Van de Wiele (78) bestimmte bei 3 Patientinnen mit Gestose die Sekretionsrate von Aldosteron und Progesteron und fand in 2 Fällen einen herabgesetzten Wert für Aldosteron sowie für Progesteron. Im anderen Falle zeigte sich ein Aldosteronwert von 320 γ /Tag, der nach Jones und Mitarbeiter (28) auch bei gesunden Schwangerschaften gefunden wurde.

Bei den letzten Autoren (28) lassen sich keine sicheren Korrelationen zwischen der Sekretionsrate und Aldosteron und der Pregnanoliolausscheidung erkennen.

In einer neueren Arbeit fanden Ehrlich und Landau (12) bei 3 graviden Frauen durch eine hohe Kochsalzzufuhr sowohl die Aldosteron- als auch die Pregnanoliolausscheidung herabgesetzt. Sie glauben, in diesem Befund eine weitere Stütze ihrer oben erwähnten These zu sehen.

Inzwischen hat Simmer (69) bei einem Vergleich von 30 gesunden und 30 Gestose-Patientinnen nachgewiesen, daß die Pregnanliol-Ausscheidung im Urin von Patient zu Patient außerordentlich schwankend ist, und daß in der Konzentration des Progesterons im Blut zwischen den beiden Untersuchungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Seiner Meinung nach müssen deshalb die von einigen Autoren bei Gestose-Patientinnen gefundenen verminderten Werte bei der Pregnanoliolausscheidung nicht unbedingt der Beweis einer verminderten Progesteronbildung sein. Ähnliche Ergebnisse wie Simmer teilten auch andere Autoren mit (13, 51).

Eine bemerkenswerte Beobachtung wurde bei einer an Addisonscher Erkrankung leidenden Schwangeren gemacht. Bei der Substituierung mit einer konstanten Menge von Cortisol blieb der Natriumstoffwechsel während der gesamten Gravidität unverändert. Die Konzentration von Progesteron im Blut und in der Placenta entsprachen den Normalwerten in der Schwangerschaft (29). Wenn die Hypothese zutreffen würde, daß die Progesteronbildung in der Gravidität, die ja kontinuierlich in der Placenta zunimmt, Einfluß auf die Ausscheidung von Natrium hat, dann müßte in diesem Fall eine auffallende Veränderung in Form einer Natriuresis festzustellen sein, da die substituierte Cortisolmenge ja unverändert geblieben ist. Außerdem konnte man später bei der Obduktion feststellen, daß die Nebennierenrinde völlig atrophiert war und deshalb eine Bildung von Aldosteron unmöglich gewesen war.

So überzeugend die von Martin und Mills (50) vertretene Ansicht ist, daß letztlich das Progesteron in der Gravidität die Aldosteronerhöhung verursacht, gibt es doch eine Reihe von Befunden, die sich zur Zeit nicht in dieses Bild einordnen lassen.

Die Antwort auf die Frage, welche Faktoren für den veränderten Aldosteronstoffwechsel in der normalen und pathologischen Schwangerschaft verantwortlich zu machen sind, ist noch nicht sicher geklärt und bedarf noch weiterer Untersuchungen.

Möglicherweise stellt das Progesteron einen Faktor dar. Wahrscheinlich aber handelt es sich hier um ein komplexes Geschehen, an dem mehrere Faktoren beteiligt sind und die durch die Gesamtheit der schwangerschaftsbedingten Veränderungen gegeben sind.

Zusammenfassung

Um die Frage zu klären, ob das in der Gravidität vermehrt gebildete Progesteron für die Aldosteronerhöhung während der Schwangerschaft verantwortlich ist, wurde bei 9 nichtschwangeren Frauen nach einer 2- bis 3tägigen Vorperiode während 6 bis 10 Tagen 100 bis 200 mg Progesteron pro Tag i. v. injiziert. In dieser Zeit, sowie

2 Tage danach, wurden Aldosteron-, Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin gemessen. Während des Versuchs erhielten die Patientinnen eine konstante Kochsalzzufuhr von 1 bis 8 g/Tag.

Nur in 3 Fällen zeigte sich eine erhöhte Aldosteronausscheidung von 11 bis 14 γ /Tag, und zwar zwischen dem 3. und 7. Versuchstag.

Die Natriumausscheidung war ebenfalls nur vereinzelt etwas über die Norm erhöht.

Die Kaliurese war uncharakteristisch.

Die Ergebnisse werden an Hand der vorliegenden Literatur diskutiert.

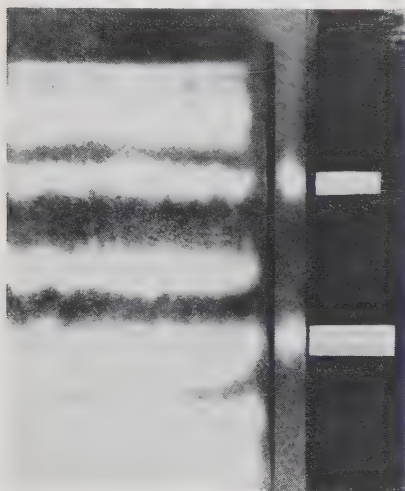


Abb. 1

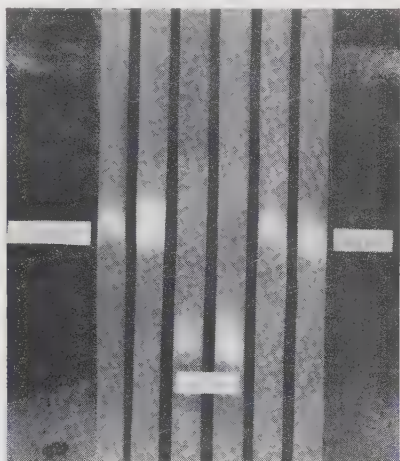


Abb. 2

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

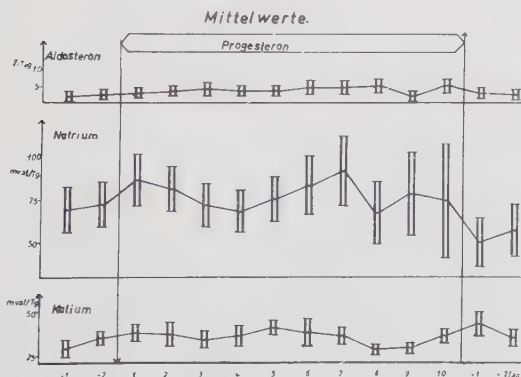


Abb. 3

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

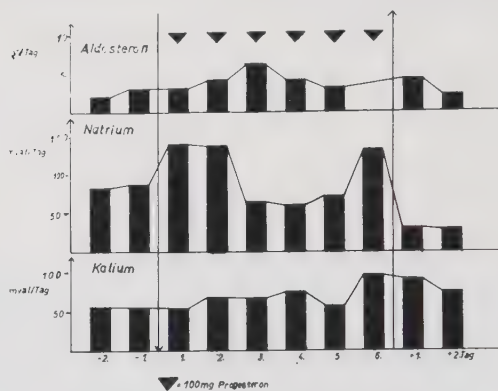


Abb. 4

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

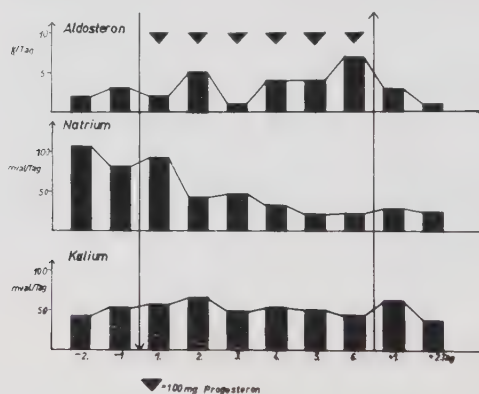


Abb. 5

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

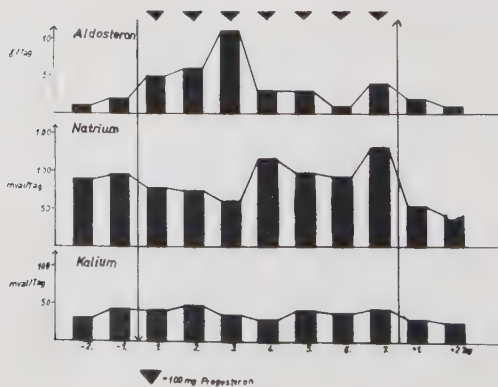


Abb. 6

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

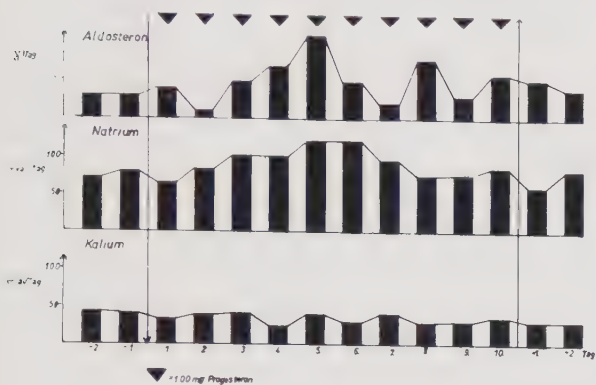


Abb. 7

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

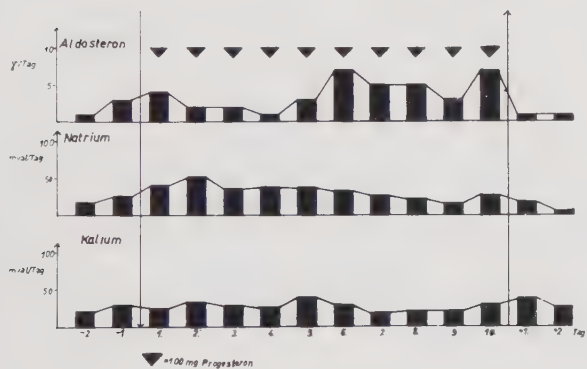


Abb. 8

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

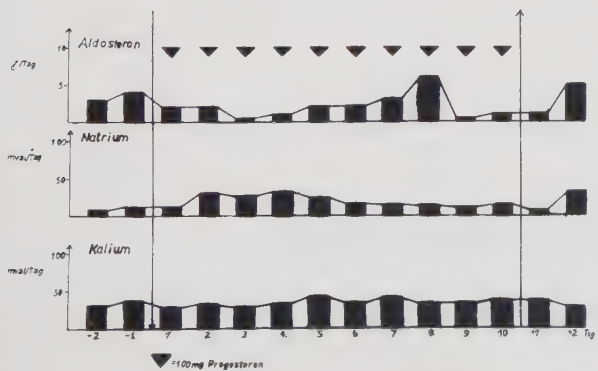


Abb. 9

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

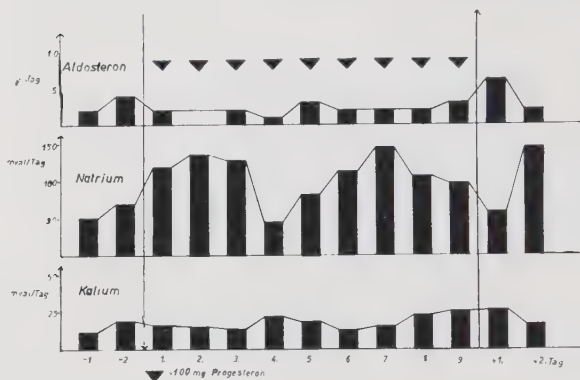


Abb. 10

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

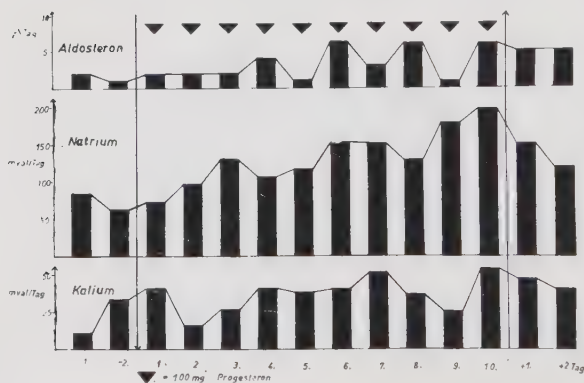


Abb. 11

Die Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium nach Progesterongaben

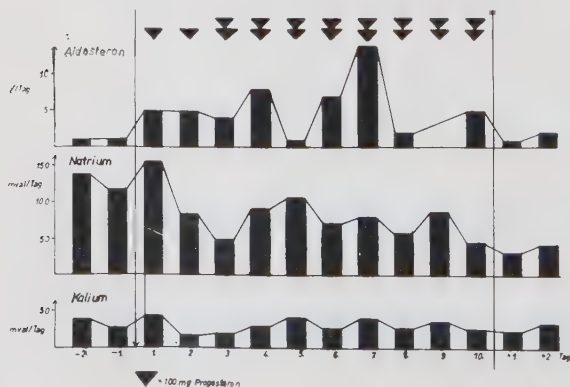


Abb. 12

Tabelle I

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Progesteron/Tag	Progesteron- gesamtmenge	NaCl/Tag
1.	M. F.	37	Mammacarcinom	100 mg	600 mg	3 g
2.	A. F.	55	Collumcarcinom	100 mg	600 mg	3 g
3.	E. K.	50	Uterus myomatosus	100 mg	700 mg	3 g
4.	E. H.	39	Collumcarcinom	100 mg	1000 mg	3 g
5.	E. B.	64	Corpuscarcinom	100 mg	1000 mg	1 g
6.	M. R.	66	Vulvacarcinom	100 mg	1000 mg	1 g
7.	R. M.	63	Corpuscarcinom	100 mg	900 mg	8 g
8.	Ch. St.	49	Corpuscarcinom	100 mg	1000 mg	8 g
9.	E. W.	38	Collumcarcinom	200 mg	1800 mg	3 g

Tabelle II

Die Aldosteronausscheidung (in μ /Tag) nach fortlaufenden Progesterongaben

Nr.	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1.	2	3	3	4	6	4	3	—	—	—	—	—	4	2
2.	2	3	2	5	1	4	4	6	—	—	—	—	3	1
3.	1	2	5	6	11	3	3	1	4	—	—	—	2	1
4.	3	3	4	1	5	7	11	5	2	8	3	6	5	4
5.	1	3	4	2	2	1	3	7	5	5	3	7	1	1
6.	3	4	2	2	1	1	2	2	3	6	1	1	1	5
7.	2	4	2	—	2	1	3	2	2	2	3	—	6	2
8.	2	1	2	2	2	4	1	6	3	6	1	6	5	5
9.	1	1	5	5	4	8	1	7	14	2	—	5	1	2
M	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	3,5	3,5	4,5	4,5	5,0	2,0	5,0	3,0	2,5
σ M	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 1,0$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$	$\pm 1,0$	$\pm 0,5$	$\pm 1,0$	$\pm 0,5$	$\div 0,5$

Die Natriumausscheidung (in mval/Tag) nach fortlaufenden Progesterongaben Tabelle III

Nr.	- 3	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+ 1	+ 2
1.	80	84	—	137	134	62	57	69	129	—	—	—	—	39	28
2.	67	109	81	94	40	45	30	22	23	—	—	—	—	27	24
3.	64	89	94	78	74	61	114	98	91	128	—	—	—	55	41
4.	76	72	77	65	81	101	100	121	121	95	75	76	86	61	79
5.	26	19	25	40	51	35	38	37	31	26	22	18	27	21	6
6.	18	10	12	12	29	26	32	24	16	14	12	11	14	9	33
7.	50	69	—	117	136	127	42	82	112	143	105	96	—	59	143
8.	84	63	—	72	97	129	108	114	152	151	129	177	197	150	116
9.	152	132	114	157	84	48	91	107	71	78	58	87	45	30	40
M	69	72	67	86	81	70	68	75	83	91	67	78	74	50	57
σM	± 13	± 13	± 16	± 15	± 13	± 13	± 12	± 13	± 17	± 20	± 18	± 24	± 33	± 15	± 15

Tabelle IV

Die Kaliumausscheidung (in mval/Tag) nach fortlaufenden Progesterongaben

Nr.	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+1	+2
1.	57	56	—	55	69	67	74	58	95	—	—	—	—	89	74
2.	37	44	53	58	65	47	52	50	45	—	—	—	—	62	40
3.	23	31	41	40	46	35	27	42	37	44	—	—	—	31	25
4.	41	42	41	33	36	39	24	39	29	37	28	31	34	33	26
5.	20	22	29	25	31	28	26	41	27	21	22	22	29	37	33
6.	30	31	36	28	31	29	33	41	32	39	33	24	36	36	28
7.	11	19	—	17	16	13	21	18	12	16	22	25	—	26	17
8.	11	33	—	41	17	26	40	37	41	52	36	25	55	47	39
9.	31	39	27	45	19	23	29	45	28	45	28	36	26	24	33
M	29	35	38	38	37	34	36	41	38	36	28	29	36	43	35
σ_M	± 5	± 4	± 3	± 5	± 7	± 5	± 6	± 4	± 8	± 5	± 5	± 3	± 4	± 7	± 5

Literatur

- 1) ALBEAUX-FERNET M. et. ROMANI J. D.:
L'excretion urinaire de l'aldostérone au cours de l'hypertension artérielle.
Annales d'Endo crinologie. Juli—August 1961.
- 2) BARTHOLOMEI, G., A. ONNIS:
Il corticosurrene nelle tossicosi gravidiche. *Attual. Ostet. Ginec.* 1, 63 (1955)
Ber. Gynäk. 60, 343.
- 3) BARTTER, F. C., J. MILLS, E. G. BIGLIERI, C. DELEA:
Recent progress hormone. *Res.* 15 (1959), 311.
- 4) BARTTER, F. C., J. MILLS, D. S. GANN:
J. Clin. Invest. 38 (1959), 986.
- 5) BAULIEU, E. E., M. DE VIGAN, H. BRICAVE, M. F. JAYLE:
Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with
addison's disease. *J. Clin. Endocr.* 17, 1478—1482 (1957).
- 6) BERLINER, D. L., J. E. JONES, H. A. SALHANICK:
The isolation of adrenallike steriods from the human placenta. *J. biol. Chem.*
223, 1043—1053 (1956).
- 7) BRUINE, L. A. DE:
Aldostersonausscheidung und eklamptogene Toxikose. *Ned. T. Verlosk.* 80,
381—390 (1960), *Ber. Gyn.* 75, 201.
- 8) BUCHBORN, E., KH. R. KOCZOREK, H. P. WOLFF:
Aldosteron, Glomerulusfiltrat und Natriumretention. *Klin. Wschr.* 37 (1959),
71—76.
- 9) CRABBE, J., E. ROSS, G. THORN:
The significance of the secretion of aldosterone during dietary sodium depriva-
tion in normal subjekts. *Deutsche Wschr.* 2 (1959), 203.
- 10) DAVIS, R., G. FARELL:
In vitro biosynthesis of isotopic aldosterone. *Deutsche Med. Wschr.* 4 (1960).
- 11) DAVIS, J. O.:
Mechanisme of salt and water retention in congestive heart failure. The im-
portance of aldosterone. *Progress in Cardiovascular. Dis.* 4 (1961), 27.
- 12) EHRLICH, E. M., M. LAVES, K. LUGIBIHL, R. L. LANDAU:
Progesterone-aldosterone interrelationships in pregnancy. *J. Lab. Clin. Med.*
59, 4 (1962), 588.
- 13) ETON, B., R. V. SHORT:
Blood progesterone levels in abnormal pregnancies. *J. Obstetr. Gynaec. Brit.*
Emp. 67, 785—791 (1960).
- 14) FARELL, G. L.:
Physiolog. Rev. 38, 709 (1958).
- 15) FISCHER, R. A., F. YATES:
Statistical Tables for Agrgricultural Biological and Medical Research 1953.
- 16) FRIEDMAN, S. M., C. L. FRIEDMAN, N. NAKASHIMA:
Effects of aldosterone on blood pressure and elektrolyte Distribution in the rat.
Vancouver 1959.
- 17) GERASIMOWA, E. N.:
Hypertonie und Aldosteron. *Ter. Arh. Jg.* 32, 12 (1960), 34.

- 18) GORNALL, A. G., M. E. ROBERTSON, J. C. LAIDLAW:
The Influence of Estrogen and Progesteron on Urinary Sodium and Aldosterone excretion. *Acta endocrin.* 35, Suppl. 51, 157 (1960).
- 19) GROSS, F.:
Die Steuerung der Aldosteronsekretion. 89, Nr. 1, 1—24 (1959).
- 20) GROSS, F.:
Ciba Symposion, Band 9, Heft 4 S. 173 (1961).
- 21) GROSS, F.:
Extrarenale Wirkungen von Aldosteron. *Deutsche Med. Wschr.* 86, Nr. 42, 1989—1995 (1961).
- 22) HEGGLIN, R.:
Herzinsuffizienzprobleme. *Deutsche Med. Wschr.* Nr. 8, 84. Jahrgang, Febr. 1959.
- 23) HEMPEL-JÖRGENSEN, P., P. EILERSEN:
The aldosterone-antagonist effect of progesterone. *Deutsche Med. Wschr.* 1960.
- 24) HEMPEL-JÖRGENSEN, P., P. EILERSEN:
Antagonism of aldosterone by progesteron. *Deutsche Med. Wschr.*, Band 1961; Frederiksborg 1960.
- 25) HENRY, J. P., O. H. GAUER, O. SICKER:
Circulat. Res. 4, 91 (1956).
- 26) HERRMANN, R.:
Flammenphotometrie. Springer Verlag Berlin — Göttingen — Heidelberg 1956.
- 27) HURTER, R., J. D. N. NABARRO:
Aldosterone metabolism in liver disease. *Acta Endocrinologica* Vol. XXXIII, Fasc. 2, Februar 1960.
- 28) JONES, K. M., R. LLOYD-JONES, A. RIANDEL, J. F. TAIT, S. A. S. TAIT, R. BULBROOK, F. C. GREENWOOD:
Aldosterone secretion and metabolism in normal man and woman and in Pregnancy. *Acta endocrin.* 30, 321—342 (1959).
- 29) KAISER, J. H.:
Elektrolyte and steroid metabolism in a pregnant addisonian. *J. of clin. endocrinol.* 16, 1251—1261 (1956).
- 30) KOCZOREK, KH. R., H. P. WOLFF, M. L. BEER:
Über die Aldostronausscheidung bei Schwangerschaften und Schwangerschafts-toxikosen. *Klin. Wschr.* 1957, S. 497.
- 31) KOCZOREK, KH. R.:
Über aldosteron-antagonistische Eigenschaften des Progesterons. *Klin. Wschr.* (1960), 826.
- 32) KOCZOREK, KH. R.:
Physiologie und Pathophysiologie der Aldosteroninkretion. *Kolloquium*, Wien, Mai 1961.
- 33) KOCZOREK, KH. R.:
Spirolactone und Aldactone. *Der Internist* Nr. 2, Heft 11, November 1961.
- 34) KOCZOREK, KH. R.:
Zur Therapie mit Aldosteronantagonisten. *Tagungsbericht. Med. Klinik* 57, Mai 1962.

- 35) KRIEGER, D. T., J. L. GABRILORE, L. J. SOFFER:
Adrenal function in a pregnant bilaterally adrenalectomized woman. *J. Clin. Endocr.* 20, 1493—1502 (1960).
- 36) KUMAR, D., L. A. W. FELTHAM, A. G. GORNALL:
Aldosterone excretion and tissue electrolytes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Lancet* I, 7072, 541 (1959).
- 37) LAIDLAW, J. C., J. L. RUSE, A. G. GORNALL:
The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion. *J. Clin. endocrin. a metabolism.* 22, 161—171 (1962).
- 38) LANDAU, R. L., D. M. BERGENSTAL, K. LUGIBIHL, M. E. KASCHT:
The metabolic effects of progesterone in man. *J. of endocrinol. a metabolism* 15, 1194—1215 (1955).
- 39) LANDAU, R. L., D. M. BERGENSTAL, K. LUGIBIHL, D. DIMICK:
The metabolic effects of progesterone in relation to the action of estrogen and pituitary hormones. *J. of endocrin. a metabolism* 16, 931 (1956).
- 40) LANDAU, R. L., D. M. BERGENSTAL, K. LUGIBIHL, D. DIMICK:
The metabolic effects of progesterone in man. *J. Lab. Clin. Med.* 50, S. 613—620 (1957).
- 41) LANDAU, R. L., K. LUGIBIHL:
Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. *J. Clin. endocrin.* 18 (1958), 1237—1245.
- 42) LANDAU, R. L., E. J. PLOTZ, K. LUGIBIHL:
Effect of pregnancy on the metabolic influence of administered progesterone. *J. Clin. endocrin. a metabolism* 20, 1561—1567 (1960).
- 43) LARAGH, J. H.:
Aldosterone in fluid on electrolyte disorders: hyper- and hypoaldosteronism. *Deutsche Med. Wschr.* 1960.
- 44) LARAGH, J. H.:
The role of the aldosterone in man. *Med. Assoc.* 174 (1960), S. 293—295.
- 45) LARAGH, J. H., ST. ULICK, V. JANUSCEWICZ, W. KELLY, S. LIEBERMAN:
Elektrolyt-metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann. Int. Med.* 53 (1960), 259.
- 46) LAYNE, D. S., CL. J. MEYER, P. S. VAISHWANAR, G. PINCUS:
The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and steroid-treated women. *J. Clin. endocrin. a metabolism* 22, 107—118 (1962).
- 47) LIEBERMAN, A. H., J. A. LUETSCHER:
Some effects of abnormalities of pituitary, adrenal or thyroid function on excretion of aldosterone and the response to corticotropin or sodium deprivation. *Deutsche Wschr. Band* 1960—61.
- 48) LLOYD, C. W., E. C. HUGHES, J. LOBOTSKY, J. RIENZO, G. M. AUERRY:
Some hormone studies in normal and toxemic pregnancy. *J. Clin. Invest.* 31, 1056—1063 (1952).
- 49) LOUROS, N. C., K. MIRAS, L. FRANGIADAKIS:
Die Aldosteronausscheidung und Pregnandiolausscheidung im Urin der normalen Schwangerschaft und in der Toxikose. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 7, 20, 848—851 (1960).

- 50) MARTIN, J. D., J. H. MILLS:
Aldosterone excretion in normal and toxæmic pregnancies. *Brit. Med. J.* II., 571—573 (1956).
- 51) MAEYAMA, M., H. UEDA, T. NEGORO, Y. NAKANO, J. KRIGA:
The progesterone metabolism intoxicemia and hydatidiform mole. *Wakayama med. Rep.* 5, 93—99 (1960) — *Ber. Gyn.* 73, 310.
- 52) MILLIEZ, P., D. FRITEL:
Les éliminations hormonales au cours des toxémies gravidiques. *Gynéc. et Obstétr* 53, 114—131 (1954).
- 53) MILLS, J. H., A. CASPER, F. C. BARTTER:
Science 128, 1140 (1958).
- 54) MULLER, A., A. GAUTIER:
Etude de l'élimination de l'aldostérone et du sodium chez de nouveau-né. *Helv. paediat. Acta* 13, 1—4 (1958).
- 55) MULLER, A., E. VEGNAT, E. Z. MARING:
Etude de la sécrétion de l'aldostérone par l'aldostérone marquée au tritium. *Kongreßzentralblatt für Innere Medizin* 1959.
- 56) MUTTI, P., N. RAGUCCI:
Osservazioni preliminari sulla concentrazione di aldosterone nell'urina di donna gravida. *Minerva ginec.* (Torino) 10, 748—755 (1958), *Ber. Gyn.* 67, 230.
- 57) NEHER, R., A. WETTSTEIN:
Physicochemical estimation of aldosterone in urine. *J. Clin. Invest.* 35, 800—805 (1956).
- 58) NEHER, R., G. STARK:
Nachweis von Corticosteroiden in menschlicher Placenta und Isolierung von 16 α -Hydroxytestosteron. *Experientia* (Basel) 17, 510 (1961).
- 59) NELSON, H. DON:
The importance of aldosterone in clinical medicine. *Deutsche Wschr.* 5 (1959), S. 197.
- 60) RINSLER, M. G., B. RIGBY:
Function of aldosterone in the metabolism of sodium and water in pregnancy. *Brit. Med. J.* II, 966—969 (1957).
- 61) ROMANI, J. D.:
Sekundärer Hyperaldosteronismus bei Herzinsuffizienz. *Med. Klin.* Nr. 24, Jahrgang 55, Juni 1960.
- 62) SARRE, H.:
Das renale Ödem. *Med. Klinik* 56, April 1961.
- 63) SCHÄFER, E.:
Die Zuverlässigkeit einiger Funktionsprüfungen der Nebenniere. *Deutsche Med. Wschr.* 47, 86. Jahrgang, November 1961.
- 64) SCHEIFFARTH, F., L. ZICHA:
Stoffwechsel der Glukokortikoide I. *Med. Klinik* 56, August 1961.
- 65) SCHÖNHOLZER, G.:
Nebenniere und körperliche Leistung. *Medizin. Monatsspiegel* 10, Heft 6/7, Juni/Juli 1961.
- 66) SCHWARTZ, J., R. BLOCH:
L'interêt clinique de l'aldostérone. *Deutsche Wschr.* 1960.
- 67) SIEGENTHALER, W., B. TRUNIGER, P. HÖSLI:
Aldosteron in der klinischen Medizin mit besonderer Berücksichtigung des Hyperaldosteronismus bei ödematösen Erkrankungen. *Deutsche Med. Wschr.* 1960.

- 68) SIEGENTHALER, W., B. TRUNIGER, H. BÄCHTOLD, F. RHOMBERG, G. SIEGENTHALER:
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Aldosteronantagonisten. Med. Klinik 56, Nr. 21, Mai 1961.
- 69) SIMMER, H., J. SIMMER:
Progesteron im peripheren Venenblut von Schwangeren und Spätgestosen. Klin. Wschr. 971—975 (1959).
- 70) STARK, G.:
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol bei Nichtschwangeren und Schwangeren in der normalen pathologischen Gravidität. Archiv für Gynäkologie 192, 519—530 (1960).
- 71) STARK, G.:
Die Ausscheidung von Aldosteron, Cortison und Cortisol sowie Natrium und Kalium nach hoher Progesterongabe. Archiv Gyn. 197, S. 28—35 (1962).
- 72) STARK, G.:
Zum Abbau und der Bildung des Aldosterons bei Nichtschwangeren und Schwangeren. Archiv Gyn. 197, 484—493 (1962).
- 73) SWANN, H. G.:
Physiolog. Rev. 20, 493 (1940).
- 74) SYBULSKI, S., E. H. VENNING:
The possibility of corticosteroid production by human and rat placental tissue under in vitro conditions. Canad. J. Biochem. 39, 203—214 (1961).
- 75) VENNING, E. H., B. SINGER, G. A. SIMPSON:
Adrenocortical function in toxemia of pregnancy. Am. J. Obstetr. 67, 542—548 (1954).
- 76) VENNING, E. H., S. SYBULSKI, V. E. POLLAK, R. J. RYAN:
Aldosterone excretion in two adrenalectomized pregnant woman. J. Clin. Endocr. 19, 1486—1491 (1959).
- 77) WEISZ, P., E. GLAZ, I. PURJESZ, L. RITTER:
Die Aldosteronproduktion der Nebenniere bei experimenteller, renaler Hypertonie. Deutsche Wschr., Band 2 (1960).
- 78) VAN DE WIELE, R. L., E. GURPIDE, W. G. KELLY, J. H. LARAGH, S. LIEBERMAN:
The secretory rate of progesterone and aldosterone in normal and abnormal late pregnancy. Acta end. 35, Suppl. 51, 159 (1960).
- 79) WETTSTEIN, A.:
Experientia 17 (1961), 329.
- 80) WOLFF, H. P., KH. R. KOCZOREK, E. BUCHBORN:
Klinische Aldosteronuntersuchungen. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin 62. Kongreß 1956, S. 480—485.
- 81) WOLFF, H. P., KH. R. KOCZOREK, E. BUCHBORN:
Pathophysiologische und klinische Untersuchungen über sekundären Hyperaldosteronismus. Schweiz. Med. Wschr. 87, Nr. 7, S. 163 (1957).
- 82) WOLFF, H. P., KH. R. KOCZOREK:
Aldosteron in der klinischen Medizin. Deutsche Med. Wschr. 83, Nr. 6, S. 200 bis 204, Nr. 7, S. 250—252 und S. 255—257 (1958).
- 83) ZEISS, C.:
Flammenzusatz zum Spektralphotometer. P. M. Q. II; Gebrauchsanweisung.

Lebenslauf

Am 12. Mai 1934 wurde ich, Hans Koßmann, zu Frankfurt am Main geboren. Meine Eltern sind der prakt. Arzt Dr. Ferd. Koßmann und Elisabeth Koßmann geb. Keller, wohnhaft in Bingen am Rhein, Kirchstraße 8.

Ich bin röm.-kath. Konfession.

Meine Mutter starb am 12. Juli 1957.

Vom Herbst 1941 an besuchte ich die Volksschule zu Bingen. Am 2. Mai 1946 trat ich in die Sexta des Stefan George-Gymnasiums Bingen ein, wo ich am 10. März 1954 das Abitur absolvierte.

Am 2. Mai 1954 begann ich an der Mainzer Johannes Gutenberg-Universität das Medizinstudium. Am 30. April 1957 bestand ich dort das Physikum.

Das erste klinische Semester, Sommer-Semester 1957, verbrachte ich an den Universitätskliniken zu Mainz. Im zweiten und dritten klinischen Semester, Winter-Semester 1957/58 und Sommer-Semester 1958, studierte ich an den Kliniken der Leopold Franzens-Universität zu Innsbruck, und ab Winter-Semester 1958/59 wieder an den Universitätskliniken Mainz.

Vom Oktober 1960 bis zum 3. Juli 1961 absolvierte ich dort das medizinische Staatsexamen.

Vom 22. September 1961 bis 30. Juni 1962 war ich in der Universitäts-Frauenklinik in Mainz als Medizinalpraktikant tätig und vom 1. Juli 1962 bis zum 28. Februar 1963 auf der Inneren Abteilung der Diakoniananstalten Bad Kreuznach.

Hans Koßmann